

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07D307/58

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 00127947.5

[43] 公开日 2001 年 6 月 20 日

[11] 公开号 CN 1299817A

[22] 申请日 2000.12.19 [21] 申请号 00127947.5

[71] 申请人 中国科学院上海有机化学研究所

地址 200032 上海市枫林路 354 号

[72] 发明人 麻生明 吴树林

[74] 专利代理机构 上海华东专利事务所

代理人 李昌群 邬震中

权利要求书 2 页 说明书 9 页 附图页数 0 页

[54] 发明名称 一种具有光学活性的 β -卤代- γ -丁烯酸内酯及其合成方法

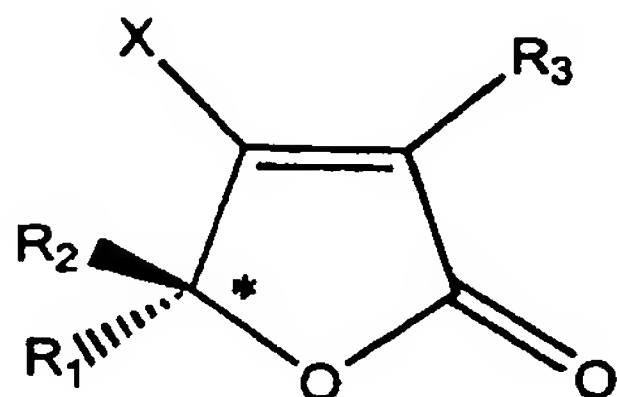
[57] 摘要

本发明涉及一种具有光学活性的 β -卤代- γ -丁烯酸内酯及其合成方法,其是通过卤化铜参与的 2,3-联二烯酸与手性有机碱生成的盐直接环化反应合成具有光学活性的 β -卤代- γ -丁烯酸内酯的方法,即在水-有机溶剂的混合溶剂中,在 20—80℃ 的反应温度下,卤化铜参与下,2,3-联二烯酸与手性有机碱生成的盐发生环化反应,即得到具有光学活性的 β -卤代- γ -丁烯酸内酯。本方法具有反应条件温和,时间短,收率高的优点,不但成本低,而且易于工业化。

ISSN 1008-4274

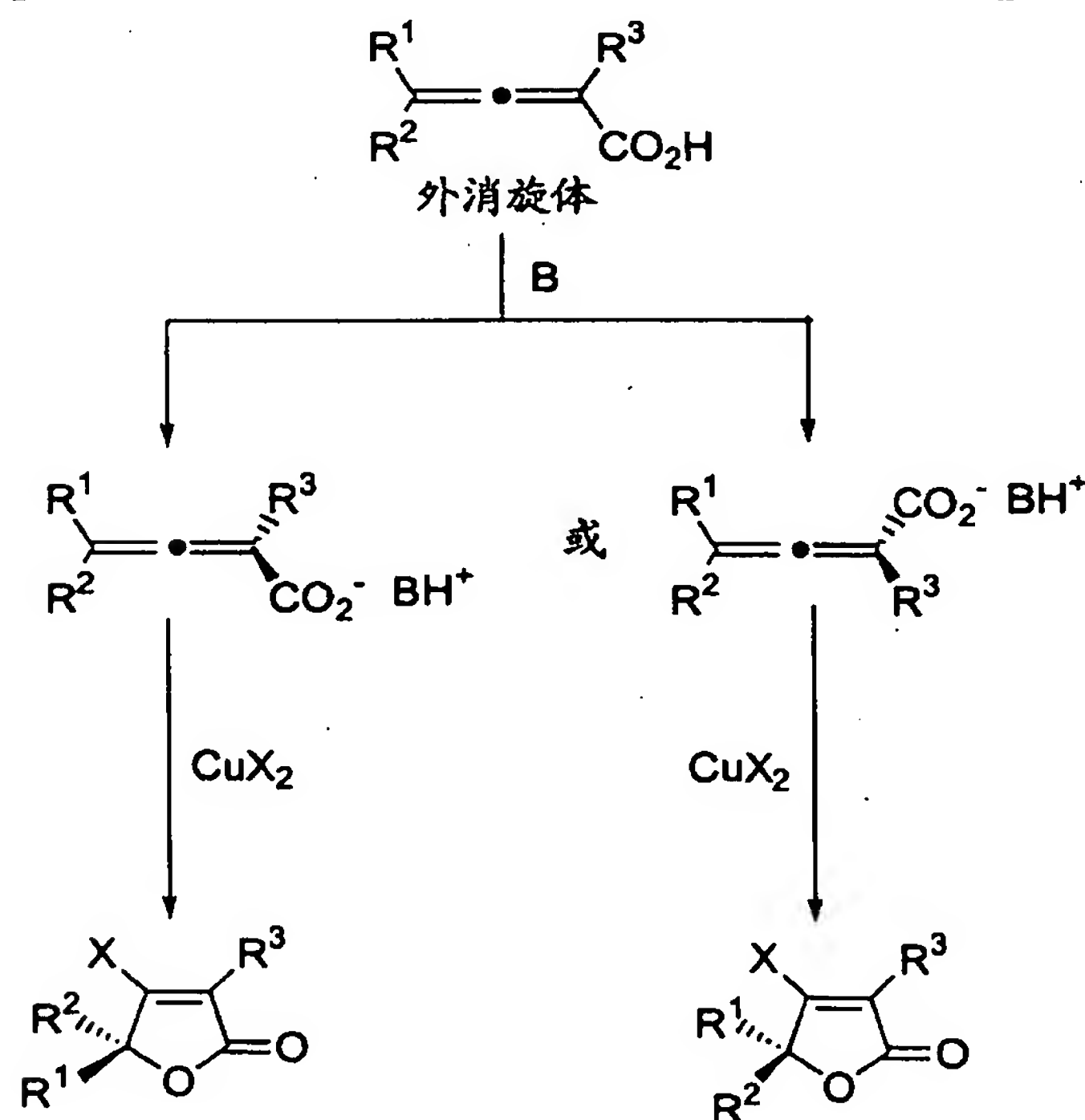
权利要求书

1、一种具有光学活性的 β -卤代- γ -丁烯酸内酯，其特征在于分子通式为：

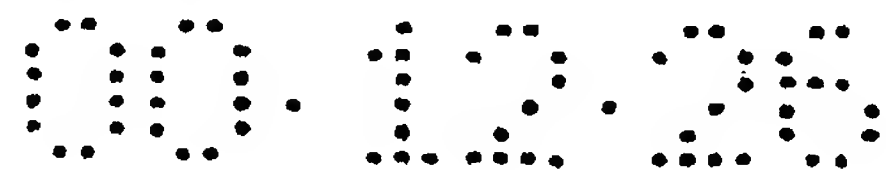


R_1 、 R_2 、 R_3 = H, 烷基, 芳基, $R^1 \neq R^2$; 其中烷基为 C_nH_{2n+1} 、 $n=1-7$, 芳基为苯基、萘基、吡啶基、呋喃基、吡喃基、噻唑基、噻吩基、喹啉基以及含有取代基的上述基团; $X = Cl$ 、 Br 。

2、一种合成具有光学活性的 β -卤代- γ -丁烯酸内酯的方法，其特征在于在 $20-80^\circ C$ 的反应温度下，在含水的有机溶剂中，2,3-联二烯酸与手性有机碱生成的盐，与卤化铜反应得到高光学活性的 β -卤代- γ -丁烯酸内酯，反应式如下：



其中： R_1 、 R_2 、 R_3 = H, 烷基, 芳基, $R^1 \neq R^2$; 其中烷基为 C_nH_{2n+1} 、 $n=1-7$, 芳基为苯基、萘基、吡啶基、呋喃基、吡喃基、噻唑基、噻吩基、喹啉



基以及含有取代基的上述基团； $X = Cl、Br$ ； B 为手性有机碱，卤化铜和 2,3-联二烯酸与手性有机碱生成的盐的摩尔比为 2-6，反应时间为 1-15 小时。

3、如权利要求 1 或 2 所述的合成方法，其特征在于手性有机碱包括辛可宁丁，L-/D- α -苯乙胺。

4、如权利要求 1 或 2 所述的合成方法，其特征在于含水有机溶剂中，水和有机溶剂的比例为 4:1~1:4，有机溶剂为甲醇、乙醇、丙酮、四氢呋喃，二氧六环、DMF、DMSO。

5、如权利要求 1 或 2 所述的合成方法，其特征在于反应温度为 60-65 $^{\circ}C$ 。

6、如权利要求 1 或 2 所述的合成方法，其特征在于卤化铜和 2,3-联二烯酸与手性有机碱生成的盐的摩尔比为 4。

7、如权利要求 4 所述的合成方法，其特征在于含水有机溶剂中，水和有机溶剂的比例为 1:2，有机溶剂为丙酮。

说明书

一种具有光学活性的 β -卤代- γ -丁烯酸内酯及其合成方法

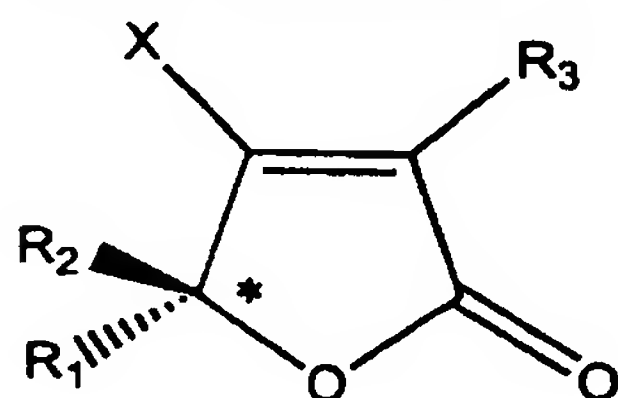
本发明涉及一种五员环不饱和内酯及其合成方法，即具有光学活性的 β -卤代- γ -丁烯酸内酯以及由2,3-联二烯酸与手性有机碱生成的盐和卤化铜发生环化反应合成此类化合物的方法。

五员环不饱和内酯是天然产物中最常见的结构成份之一，具有多种重要的生理活性。例如，抗菌消炎、抗真菌、抗肿瘤，以及调节种子发芽和植物生长等，在医药及农药等方面有巨大的开发利用价值。长久以来，人们一直在设想如何建立这类化合物的分子库，从而系统地进行生物活性的筛选。而 β 位卤代的 γ -丁烯酸内酯具有其独特的生理活性，尤其是具有光学活性的此类化合物，怎样简便而高效地合成此类化合物？可 γ -丁烯酸内酯传统的合成方法都是基于溶液相间的反应，例如，（1）文献 T. L. 1987, 28, 2233 和 Chem. Commun. 1987, 649 中报道的金属羰基络合物与炔烃的反应的方法；（2）文献 Synthesis 1987, 389 中报道的 3-羟基-1-烯羧酸的内酯化的合成法；（3）文献 Organometallics 1988, 7, 1013 中报道的环状酸酐的选择性还原法（4）文献 J. O. C. 1988, 53, 2773. 中报道的区域选择地氧化取代的咪喃法；（5）文献 J. O. C. 1996, 61, 3238. 中报道的钨催化下，3-碘代-2(Z)-丙烯醇羰基内酯化反应合成方法；（6）文献 J. O. C. 1997, 62, 5684. 和 J. O. C. 1997, 62, 3422 中报道的零价钨催化的 2-炔醇的羰基环化反应；（7）文献 T. L. 1989, 30, 7469 中报道的 2'-溴代烷基炔酸酯的自由基环化反应；（8）文献 T. L. 1985, 26, 4811 中报道的在 Ag^+ 或亲电试剂诱导下，2,3-联二烯酸的自成环反应；（9）文献 J. O. C. 1995, 60, 796 中报道的零价钨催化下，2,3-联二烯酸与芳基卤化物的偶连环化反应。（10）麻生明、吴树林等在专利 99119945.6 中公开了由卤化铜和卤化亚铜参与的 2,3-联二烯酸环化反应合成 β -卤代丁烯酸内酯的方法，为廉价高选择性合成某些生理活性的丁烯酸内酯化合物提供了现实的途径。我们在此专利的基础上进行了深入研究，通过方法学的研

00.12.25

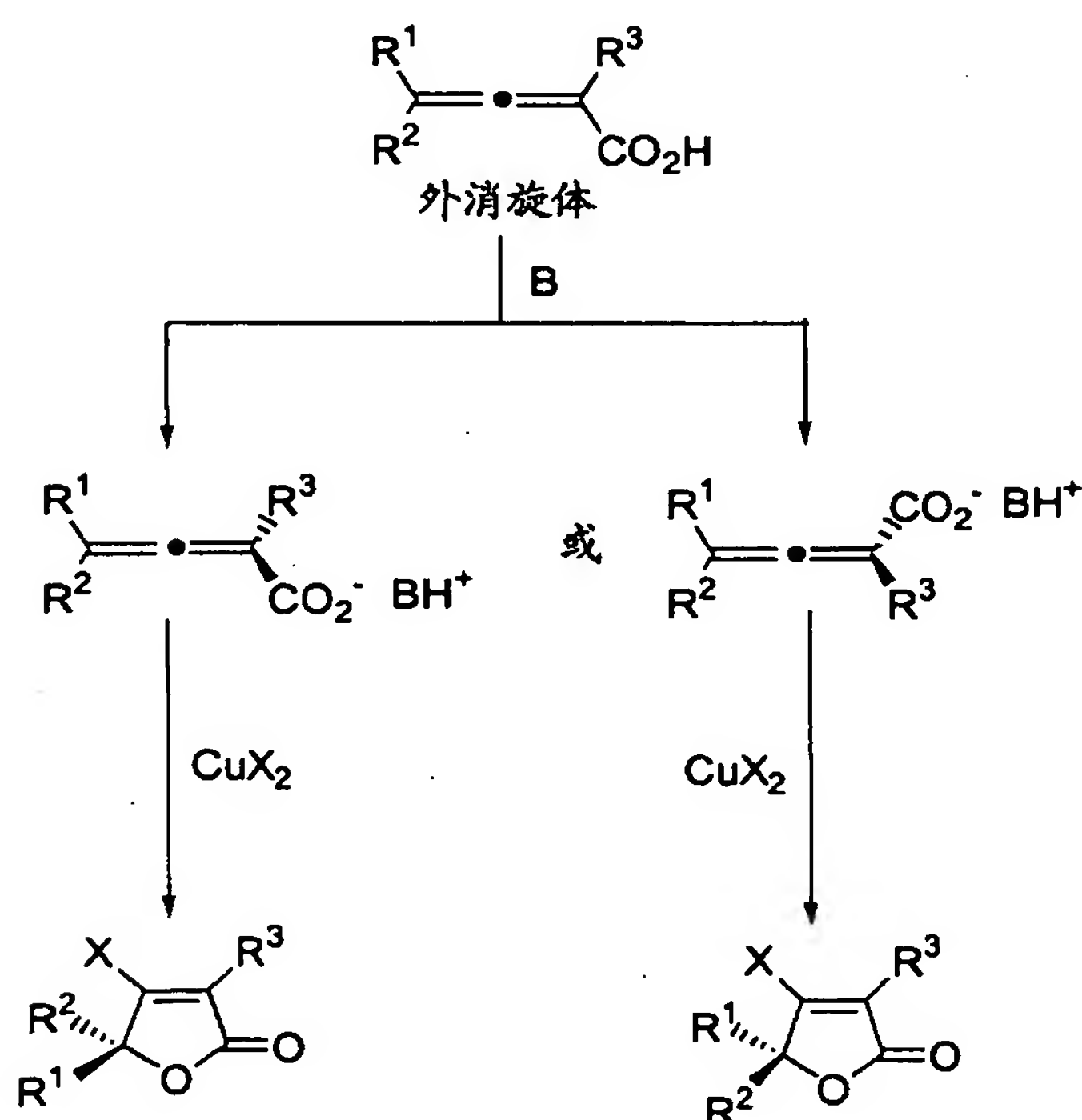
究发现了一些具有独特的生理活性的光学活性化合物，以及一种反应条件温和、反应时间短，得率高的合成此类化合物的方法。

本发明的目的就是提供一类具有光学活性的 β -卤代- γ -丁烯酸内酯，其分子通式如下：

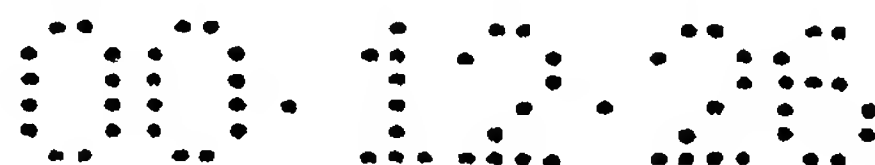


R_1 、 R_2 、 $R_3 = H$, 烷基, 芳基, $R^1 \neq R^2$; 其中烷基为 C_nH_{2n+1} 、 $n=1-7$, 芳基为苯基、萘基、吡啶基、呋喃基、吡喃基、噻唑基、噻吩基、喹啉基以及含有取代基的上述基团; $X = Cl$ 、 Br 。

本发明的另一目的就是提供了相应的合成此类化合物的方法，即在一定的反应温度下，在含水的有机溶剂中，2,3-联二烯酸 $R^1(R^2)C=C=C(R^3)COOH$ 与手性有机碱生成的盐，与卤化铜反应得到高光学活性的 β -卤代- γ -丁烯酸内酯，反应式如下：



其中： R_1 、 R_2 、 $R_3 = H$, 烷基, 芳基, $R^1 \neq R^2$; 其中烷基为 C_nH_{2n+1} 、 $n=1-7$, 芳基为苯基、萘基、吡啶基、呋喃基、吡喃基、噻唑基、噻吩基、喹啉



基以及含有取代基的上述基团； $X = Cl、Br$ ； B 为手性有机碱，手性有机碱包括辛可宁丁， $L-/D-\alpha$ -苯乙胺；温度为 $20-80^{\circ}C$ ，推荐温度为 $60-65^{\circ}C$ ；含水有机溶剂中，水和有机溶剂的比例为 $4:1\sim 1:4$ ，推荐为 $1:2$ ；有机溶剂为甲醇、乙醇、丙酮、四氢呋喃，二氧六环、DMF、DMSO，推荐丙酮；卤化铜和 2,3-联二烯酸 $R^1(R^2)C=C(R^3)COOH$ 与手性有机碱生成的盐的摩尔比为 $2-6$ ，推荐的摩尔比为 4 ；反应时间为 $1-15$ 小时。

本发明提供的合成光学活性 β -卤代- γ -丁烯酸内酯的方法与现有技术相比，不但改进了利用辛可宁丁对手性 2,3-联二烯酸进行光学拆分的传统方法，提高了手性 2,3-联二烯酸的光学纯度和收率；首创了利用 $(D)-\alpha$ -苯乙胺， $(L)-\alpha$ -苯乙胺拆分手性 2,3-联二烯酸的方法，使得手性 2,3-联二烯酸的两个对映体均可以方便、廉价地得到；利用在拆分过程中得到的高光学纯度的盐不经酸化直接在含水介质中与卤化铜反应可高产率地生成高光学纯度的 β -卤代- γ -丁烯酸内酯的方法。

以下实施例有助于理解本发明，但不限于本发明的内容

实施例 1

0.1mmol 2-甲基-4-苯基 2,3-联二烯酸之辛可宁丁盐 ($[\alpha]_D^{20} = +85.4^{\circ}c = 1.0$) 及 0.25mmol 氯化铜在 4.5 mL 丙酮/ H_2O ($2:1$) 体系中 $60-65^{\circ}C$ 温度下搅拌 6 小时。混合物经饱和氯化铵淬灭后，用乙醚萃取三次。无水硫酸镁干燥，柱层析，得 $S(+)-4-氯-3-甲基-5-苯基-2(5H)$ 呋喃酮 28mg，产率 90%， $ee = 99\%$ 。白色固体，

mp $63-64^{\circ}C$ ；

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.43-7.39 (m, 3H), 7.30-7.25 (m, 2H), 5.72 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 1.98-1.97 (d, $J = 2.0$ Hz, 3H)。

实施例 2

0.1mmol 2-甲基-4-苯基 2,3-联二烯酸之辛可宁丁盐 ($[\alpha]_D^{20} = +85.4^{\circ}c = 1.0$) 及 0.35mmol 溴化铜在 4.5 mL 四氢呋喃/ H_2O ($4:1$) 体系中 $60-65^{\circ}C$ 温度下搅拌 3 小时。混合物经饱和氯化铵淬灭后，用乙醚萃取三次。无水硫酸镁干燥，柱层析，得 $S(+)-4-溴-3-甲基-5-苯基-2(5H)$

001235

呋喃酮 36mg, 产率 95%, ee = 98%。白色固体,

mp 44-45°C;

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.46-7.41 (m, 3H), 7.30-7.27 (m, 2H), 5.79-5.78 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 2.01-2.22 (d, $J = 1.9$ Hz, 3H)。

实施例 3

0.05mg S(+)-2-甲基-4-苯基 2,3-联二烯酸 ($[\alpha]_D^{20} = +213.2^\circ$ c = 1.0) 及 0.3mmol 氯化铜在 3ml 二氧六环/ H_2O (1:1) 体系中 75-80°C 温度下搅拌 4 小时。混合物经饱和氯化铵淬灭后, 用乙醚萃取三次。无水硫酸镁干燥, 柱层析, 得 S(+)-4-氯-3-甲基-5-苯基-2(5H) 呋喃酮 25mg, 产率 81%, ee = 98%。白色固体,

mp 63-64°C;

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.43-7.39 (m, 3H), 7.30-7.25 (m, 2H), 5.72 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 1.98-1.97 (d, $J = 2.0$ Hz, 3H)。

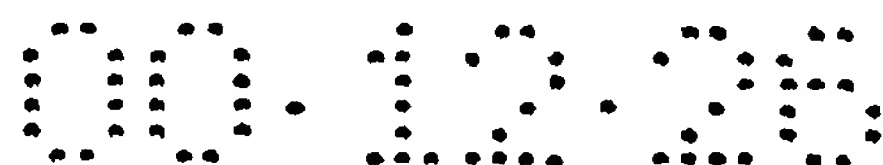
实施例 4

0.05mmol S(+)-2-甲基-4-苯基 2,3-联二烯酸 ($[\alpha]_D^{20} = +213.2^\circ$ c = 1.0) 及 0.2mmol 溴化铜在 4ml DMF/ H_2O (1:2) 体系中 75°C 温度下搅拌 2 小时。混合物经饱和氯化铵淬灭后, 用乙醚萃取三次。无水硫酸镁干燥, 柱层析, 得 S(+)-4-溴-3-甲基-5-苯基-2(5H) 呋喃酮 34mg, 产率 87%, ee = 97%。

实施例 5

0.1mmol 2-甲基-4-苯基 2,3-联二烯酸之 D- α -苯乙胺盐 ($[\alpha]_D^{20} = -216^\circ$, c = 1.0) 及 0.25mmol 氯化铜在 3.5 ml DMSO/ H_2O (3:1) 体系中 40-45°C 温度下搅拌 6 小时。混合物经饱和氯化铵淬灭后, 用乙醚萃取三次。无水硫酸镁干燥, 柱层析, 得 R(-)-4-氯-3-甲基-5-苯基-2(5H) 呋喃酮 38mg, 产率 93%, ee = 98%。白色固体,

mp 63-64°C;



^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.43-7.41 (m, 3H), 7.30-7.27 (m, 2H), 5.74 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 1.99 (d, $J = 1.6$ Hz, 3H) .

实施例 6

0.1mmol 2-甲基-4-苯基 2,3-联二烯酸之 D- α -苯乙胺盐 ($[\alpha]_D^{20} = -216^\circ$, $c = 1.0$) 及 0.35mmol 溴化铜在 4ml 乙醇/ H_2O (4 : 1) 体系中 30-35°C 温度下搅拌 10 小时。混合物经饱和氯化铵淬灭后,用乙醚萃取三次。无水硫酸镁干燥,柱层析,得 R(-)-4-溴-3-甲基-5-苯基-2 (5H) 呋喃酮 38mg, 产率 90%, $ee = 98\%$ 。白色固体,

mp 44-45°C;

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.46-7.41 (m, 3H), 7.30-7.27 (m, 2H), 5.79-5.78 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 2.01-2.22 (d, $J = 1.9$ Hz, 3H) .

实施例 7

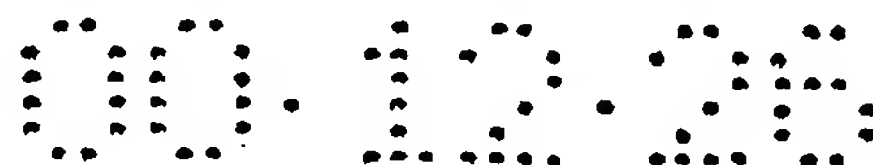
0.1mmol 2-甲基-4-苯基 2,3-联二烯酸之 L- α -苯乙胺盐 ($[\alpha]_D^{20} = +219^\circ$, $c = 1.0$) 及 0.25mmol 氯化铜在 5ml 甲醇/ H_2O (2 : 1) 体系中 20-25°C 温度下搅拌 15 小时。混合物经饱和氯化铵淬灭后,用乙醚萃取三次。无水硫酸镁干燥,柱层析,得 S(+)-4-氯-3-甲基-5-苯基-2 (5H) 呋喃酮 47mg, 产率 90%, $ee = 97\%$ 。

实施例 8

0.1mmol 2-甲基-4-苯基 2,3-联二烯酸之 L- α -苯乙胺盐 ($[\alpha]_D^{20} = +219^\circ$, $c = 1.0$) 及 0.4mmol 溴化铜在 5 ml 在丙酮/ H_2O (1 : 3) 体系中 65°C 温度下搅拌 6 小时。混合物经饱和氯化铵淬灭后,用乙醚萃取三次。无水硫酸镁干燥,柱层析,得 S(+)-4-溴-3-甲基-5-苯基-2 (5H) 呋喃酮 46mg, 产率 92%, $ee = 98\%$ 。

实施例 9

0.1mmol 2-甲基-2,3-癸二烯酸之辛可宁丁盐 ($[\alpha]_D^{20} = -9.1^\circ$, $c = 1.0$)



及 0.2mmol 氯化铜在 3mlDMF/H₂O (1 : 1) 体系中 30-35°C 温度下搅拌 9 小时。混合物经饱和氯化铵淬灭后,用乙醚萃取三次。无水硫酸镁干燥,柱层析,得 S(-)-4-氯-3-甲基-5-己基-2 (5H) 呋喃酮 19mg, 产率 90%, ee = 94%。无色油状液体,

IR(neat): 1766, 1644 cm⁻¹

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 4.84-4.81 (m, 1H), 2.03-1.85 (m, 4H), 1.39-1.27 (m, 3H), 0.87 (t, *J* = 6.5 Hz, 3H);

EIMS *m/z* 217[M⁺+1(³⁵Cl), 5.96], 219[M⁺+1(³⁷Cl), 2.02], 43(100);

HRMS Calcd for C₁₁H₁₇³⁵ClO₂ :

计算值: 216.09170, 实测值: 216.08869。

实施例 10

0.02mmol 2-甲基-2,3-癸二烯酸之辛可宁丁盐 ([α]_D²⁰ = -9.1°, c = 1.0) 及 0.04mmol 溴化铜在 4.5 ml 四氢呋喃/H₂O (1 : 4) 体系中 50°C 温度下搅拌 8 小时。混合物经饱和氯化铵淬灭后,用乙醚萃取三次。无水硫酸镁干燥,柱层析,得 S(-)-4-溴-3-甲基-5-己基-2 (5H) 呋喃酮 25mg, 产率 95%, ee = 95%, 白色固体,

mp 30-31°C.;

IR(neat): 1764, 1660 cm⁻¹;

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 4.88-4.86 (m, 1H), 2.05-1.96 (m, 1H) 1.89 (d, *J* = 1.4Hz, 3H), 1.62-1.51 (m, 1H), 1.38-1.27 (m, 8H), 0.87 (t, *J* = 5.3 Hz, 3H);

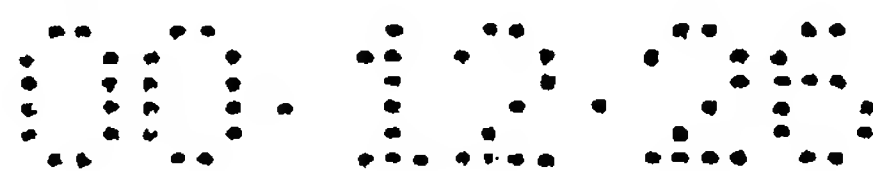
EIMS *m/z* 261[M⁺+1(⁷⁹Br), 58.66], 263[M⁺+1(⁸¹Br), 58.51], 43(100);

HRMS Calcd for C₁₁H₁₇BrO₂ :

计算值: 260.04119, 实测值: 260.04185。

实施例 11

0.1mmol 2-甲基-4-(1-萘基)-2,3-丁二烯酸之辛可宁丁盐 ([α]_D²⁰ = +58.3°, c = 1.0) 及 0.2mmol 氯化铜在 3.5ml 丙酮/H₂O (2 : 1) 体系中 60-



65°C 温度下搅拌 4 小时。混合物经饱和氯化铵淬灭后,用乙醚萃取三次。无水硫酸镁干燥,柱层析,得 S(+)-4-氯-3-甲基-5-(1-萘基)-2(5H) 呋喃酮 23mg,产率 88%, ee = 98%。白色固体,

mp 112-113°C;

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.12-8.09 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.94-7.92 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.64-7.46 (m, 3H), 7.37-7.35 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.62 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 2.07 (d, *J* = 1.7 Hz, 3H)。

实施例 12

0.1mmol 2-甲基-4-(1-萘基)-2,3-丁二烯酸之辛可宁丁盐 ($[\alpha]_D^{20} = +58.3^\circ$, *c* = 1.0) 及 0.3mmol 溴化铜在 4ml 二氧六环/H₂O (1 : 1) 体系中 40-45°C 温度下搅拌 6 小时。混合物经饱和氯化铵淬灭后,用乙醚萃取三次。无水硫酸镁干燥,柱层析,得 S(+)-4-溴-3-甲基-5-(1-萘基)-2(5H) 呋喃酮 26mg,产率 86%, ee = 98%。白色固体,

mp 129-130°C;

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.05-8.02 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.87-7.84 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.57-7.39 (m, 3H), 7.29-7.26 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 6.59-5.58 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 2.00-1.99 (d, *J* = 1.8 Hz, 3H)。

实施例 13

0.1mmol 2-丙基-4-苯基 2,3-联二烯酸之辛可宁丁盐 ($[\alpha]_D^{20} = +37.8^\circ$, *c* = 1.0) 及 0.25mmol 氯化铜在 3ml 丙酮/H₂O (2 : 1) 体系中 60-65°C 温度下搅拌 8 小时。混合物经饱和氯化铵淬灭后,用乙醚萃取三次。无水硫酸镁干燥,柱层析,得 S(+)-4-氯-3-丙基-5-苯基-2(5H) 呋喃酮 22mg,产率 92%, ee = 96%。无色油状液体,

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.42-7.40 (m, 3H), 7.28-7.25 (m, 2H), 5.72 (s, 1H), 2.41-2.36 (m, 2H), 1.69-1.61 (m, 3H), 0.96 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H)。

00.12.25

实施例 14

0.1mmol 2-丙基-4-苯基 2,3-联二烯酸之辛可宁丁盐 ($[\alpha]_D^{20} = +37.8^\circ \text{c} = 1.0$) 及 0.2mmol 溴化铜在 5 ml DMSO/H₂O (4 : 1) 体系中 80°C 温度下搅拌 1 小时。混合物经饱和氯化铵淬灭后, 用乙醚萃取三次。无水硫酸镁干燥, 柱层析, 得 S(+)-4-溴-3-丙基-5-苯基-2(5H) 呋喃酮 27mg, 产率 96%, ee = 96%。白色固体,

mp 62-63°C;

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.44-7.41 (m, 3H), 7.29-7.25 (m, 2H), 5.77 (s, 1H), 2.42-2.37 (m, 2H), 1.72-1.63 (m, 3H), 0.98 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H)。

实施例 15

0.15mmol 2-甲基-4-苯基-4-乙基-2,3-联二烯酸之辛可宁丁盐 ($[\alpha]_D^{20} = -113.6^\circ \text{c} = 1.0$) 及 0.4mmol 氯化铜在 6 mL 乙醇/H₂O (1 : 4) 体系中 20-25°C 温度下搅拌 15 小时。混合物经饱和氯化铵淬灭后, 用乙醚萃取三次。无水硫酸镁干燥, 柱层析, 得 R(-)-4-氯-3-甲基-5-苯基-5-乙基-2(5H) 呋喃酮 33mg, 产率 94%, ee = 96%。白色固体,

mp 67-68°C;

IR(KBr): 1746, 1656 cm⁻¹;

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.45-7.36 (m, 5H), 2.41-2.29 (m, 1H), 2.26-2.13 (m, 1H), 1.91 (s, 3H), 0.88 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H);

EIMS m/z 236 ($M^+ ^{35}\text{Cl}$, 8.11), 238 ($M^+ ^{37}\text{Cl}$, 3.44), 207(100);

元素分析 C₁₃H₁₃ClO₂:

计算值: C 65.97, H 5.54;

实测值: C 65.78, H 5.57。

实施例 16

0.12mmol 2-甲基-4-苯基-4-乙基-2,3-联二烯酸之辛可宁丁盐 ($[\alpha]_D^{20} = -113.6^\circ \text{c} = 1.0$) 及 0.5mmol 溴化铜在 4ml 丙酮/H₂O (2 : 1) 体系中 60-65°C

00-12-25

温度下搅拌 3 小时。混合物经饱和氯化铵淬灭后,用乙醚萃取三次。无水硫酸镁干燥,柱层析,得 R(-)-4-溴-3-甲基-5-苯基-5-乙基-2(5H)呋喃酮 37mg,产率 88%, ee = 95%。白色固体,

mp 109-110°C。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.42-7.35 (m, 5H), 2.43-2.31 (m, 1H), 2.26-2.14 (m, 1H), 1.92 (s, 3H), 0.87 (t, $J = 7.2$, 3H)。